



TITLE:

ラット膀胱発癌における各種抗癌剤膀胱内注入の影響

AUTHOR(S):

岡村, 武彦

CITATION:

岡村, 武彦. ラット膀胱発癌における各種抗癌剤膀胱内注入の影響. 泌尿器科紀要 1988, 34(11): 1895-1902

ISSUE DATE:

1988-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119782>

RIGHT:

ラット膀胱発癌における各種抗癌剤膀胱内注入の影響

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大田黒和生教授)

岡 村 武 彦

EFFECT OF INTRABLADDER INSTILLATION OF VARIOUS ANTICANCER AGENTS ON CARCINOGENESIS IN RAT BLADDER

Takehiko OKAMURA

*From the Department of Urology, Medical School, Nagoya City University
(Director: Prof. K. Ohtaguro)*

After administration of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) to 6-week-old, female F344 rats, various anticancer agents and immunotherapeutic agents were injected into the bladder and their effects were investigated.

Injection of adriamycin and mitomycin C (MMC) into the bladder a total of 12 times, 4 weeks after administration of BBN markedly promoted carcinogenesis of the bladder. Injection of bleomycin, cis-dichlorodiamine platinum (CDDP) and picibanyl into the bladder a total of 12 times, 4 weeks after administration of BBN did not promote carcinogenesis and CDDP exhibited a tendency to inhibit carcinogenesis.

Injection of MMC, CA (cytarabine) and MMC+CA into the bladder a total of 12 times, 4 weeks after administration of BBN indicated that CA has the potential to inhibit the bladder carcinogenesis-promoting effect of MMC.

Injection of CDDP and MMC into the bladder a total of 12 times, 20 weeks after administration of BBN inhibited proliferation of bladder carcinoma. Additionally, administration each of CDDP and MMC alone exhibited a carcinogenic effect on the bladder.

The above-described results show that considerable care should be taken and that long-term observation of course is required with the use of anticancer agents such as ADM and MMC.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1895-1902, 1988)

Key words: Bladder carcinogenesis, Intrabladder instillation

はじめに

表在性膀胱腫瘍は一般的に悪性度が低く、転移、浸潤傾向を示さないことが多い。そのため、膀胱を保存する目的でしばしば経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) が行われている。しかし、表在性膀胱腫瘍は多発性のことが多く、再発をくりかえす場合も少なくないため、治療目的や再発予防の目的で、抗癌剤や免疫療法剤などの膀胱内注入 (膀胱注) 療法が、現在広く行われている¹⁻⁷⁾。しかも、膀胱注療法は有効であるとする報告が多く¹⁻⁷⁾、さらに効果を高めようとの意図で、その多剤併用療法も種々試みられている⁸⁻¹³⁾。しかし、膀胱注療法の効果を長期的展望にたつて臨床的に判定するには、現在、なお困難な問題が多く、時に TUR-Bt 後の再発予防における効果判定には、多数の症例の長期にわたっての観察が要求される。そこで、動物

の膀胱癌モデルを用いて、種々の薬剤の膀胱療法についての賛否を比較検討することはきわめて重要となってくる。

現在までに、種々の動物を用いた膀胱発癌に関する臨床的研究が多数報告されているが、膀胱注療法に関する報告は少ない¹⁴⁻¹⁶⁾。そこで、今回、われわれは、強力な膀胱発癌物質である N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) を用いて、ラット膀胱発癌における種々薬剤の膀胱療法を大きく分けて2つの観点から検討してみた。

すなわち、①一般に膀胱癌は経尿路性に発癌物質が作用して発生すると考えられている。従って、膀胱癌患者の非癌部粘膜は形態的に正常像を示すものの、癌化への一過程の初期段階である変異した状態にあるとみなすことができる。そこで、このような状態の膀胱粘膜に抗癌剤を作用させるとどのような変化が出現する

のか。②実験的にでき上った膀胱癌に抗癌剤を作用させると、その膀胱癌に対して抗癌剤が作用して、膀胱癌を縮小せしめるのか否か、という2つの命題について次のごとくの実験を行い、臨床的な面との比較検討を行った。

実験は次の4つからなり、

1) BBN をイニシエーターとして用い、ついで adriamycin (ADM) (高濃度、低濃度) ないし mitomycin C (MMC) をそれぞれ膀胱注し、それら薬剤の膀胱二段階発癌に及ぼす影響を検索した。

2) BBN をイニシエーターとして用い、ついで bleomycin (BLM), cisplatin (CDDP), ないしビシバニール (OK 432) をそれぞれ膀胱注し、それら薬剤の膀胱二段階発癌に及ぼす影響を検索した。

3) BBN をイニシエーターとして用い、ついで MMC と cytarabine (CA) 併用の膀胱注を行い、その影響をそれぞれの単独注入群と比較検討した。

4) BBN を長期に投与し、膀胱癌を発生せしめた後、MMC と CDDP を膀胱注し、それら薬剤の効果を検索した。

実験材料および実験方法

6週齢 F 344 雌ラットを使用した。これらのラットは日本チャールスリバー株式会社(神奈川)より5週齢で購入し、6週齢で実験に供した。

動物は5匹ずつを同一ケージに入れ、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ に保たれた空調動物室で飼育した。基礎飼料としては、オリエンタル MF 固型飼料(オリエンタル酵母工業株式会社・東京)を用いた。イニシエーターおよび膀胱発癌物質として BBN (東京化成工業株式会社・東京)を用いた。BBN は飲料水に各々の実験で設定された濃度に混じり、遮光瓶にて投与した。

膀胱注を行う薬剤として、ADM (協和発酵・東京)、MMC (協和発酵・東京)、BLM (日本化薬・東京)、CDDP (日本化薬・東京)、OK 432 (中外製薬・東京) および CA (日本新薬・京都) を使用した。

膀胱注に際し、前処置としてネブタール (20mg/kg 体重) 腹腔内投与による麻酔下において軽く下腹部をマッサージし、膀胱内容を排出せしめた。その後、21G エラスター針外套をカテーテルとして薬剤を含む溶液をラット1匹あたり 0.3 ml ずつ経尿道的に膀胱注した。さらに、膀胱注1時間後に再び下腹部をマッサージし、注入された膀胱内容を排出せしめた。

毎週1回動物の体重測定を行い、BBN 投与期間中にその摂取量をすべて測定した。実験開始後36週でエーテル麻酔下にて屠殺剖検した。屠殺時、体重および

肝、両側腎、膀胱重量を測定し、腹腔内諸臓器を観察した。膀胱には10%中性緩衝ホルマリン溶液 (pH 7.4) を 0.8 ml 注入し、膀胱を頸部に結紮、切離した。臓器重量測定後、摘出したすべての臓器をホルマリン溶液にて固定した。膀胱は固定後、左右に2分割し、ホルマリンを排除した後、重量を測定し、さらに各々を6切片に細切し、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。その後、粘膜病変を病理組織学的に検索すると共に、カラービデオ画像処理装置 (VIP 21CH・オリンパス池上通信製、東京) を用いて膀胱粘膜基底膜の長さを計測し、膀胱粘膜病変の発生個数を定量的に単位基底膜あたりの数値で算出した。また、肝および腎についても病理組織学的に検索を行った。膀胱粘膜病変については、従来のごとく、単純過形成、PN 過形成、乳頭腫および癌の4種類に分類した¹⁷⁾ (Fig. 1)。

実験成績

最初に行った実験では、Fig. 2 に示すように、イニシエーターとして 0.05% BBN 含有飲料水を4週間自由に摂取させた後、ADM (高濃度、低濃度) ないし MMC を週1回、12週間にわたって膀胱注した。その後、無処理にて飼育し、実験開始36週間後に動物を屠殺し、膀胱を病理組織学的に検索した。

この結果を Table 1 に示す。単純過形成は BBN 投与群ではすべての群において 100% の頻度で認められた。PN 過形成と乳頭腫の発生率および基底膜 10 cm あたりの発生個数は、BBN 投与群において、両濃度の ADM, MMC 膀胱注群 (第1, 2, 3群) で生食膀胱注群 (第4群) に比し、有意に高値を示した。さらに興味深いのは癌の発生率が第1, 2, 3群で有意に増加したことである。また、BBN 非投与群において、高濃度 ADM 膀胱注群に PN 過形成および乳頭腫の発生を認めた。第7, 8群においても少数のラットに単純過形成を認めた。すなわち、① ADM, MMC の膀胱注は、BBN でイニシエートされたラット膀胱における癌の発生を著しく促進したことになる。②さらに、ADM 単独膀胱注群でも PN 過形成、乳頭腫が認められたことから、ADM の膀胱注はそれ自身で膀胱癌を発生させる可能性が強く疑われた。

そこで、今度は ADM, MMC の代わりに、BLM, CDDP, OK 432 を用い、同様の実験を行った。なお、この実験では、0.05% BBN ではなく、0.01% BBN を用いた。

単純過形成は BBN を投与された群すべてにおいて 100% の頻度で認められた。Table 2 に示すごとく、

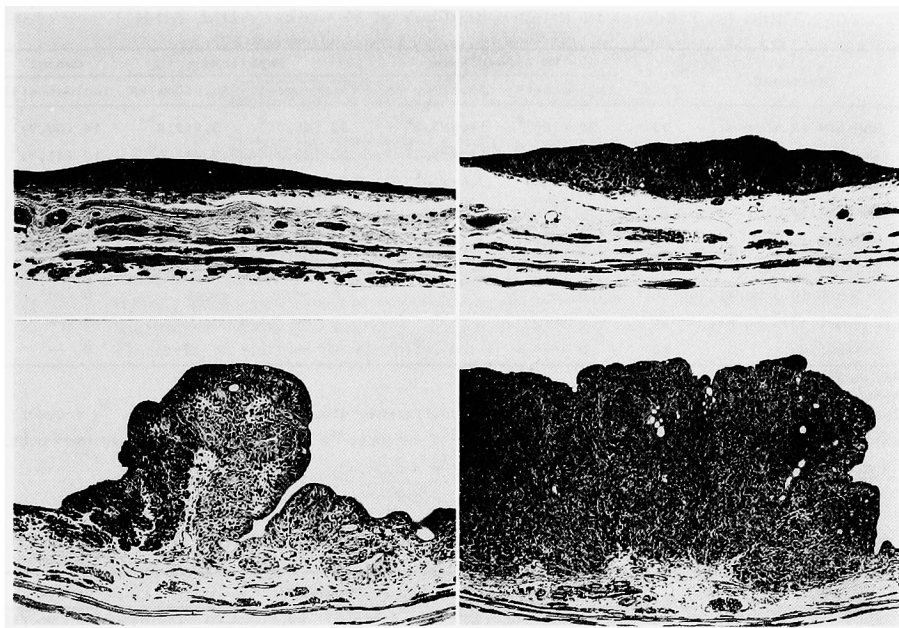


Fig. 1. Pathologic classification of BBN-induced rat urinary bladder lesions. A, (top left) simple hyperplasia (H & E, original magnification $\times 100$); B, (top right) papillary or nodular hyperplasia (H & E, original magnification $\times 100$); C, (bottom left) papilloma (H & E, original magnification $\times 100$); D, (bottom right) cancer (H & E, original magnification $\times 100$).

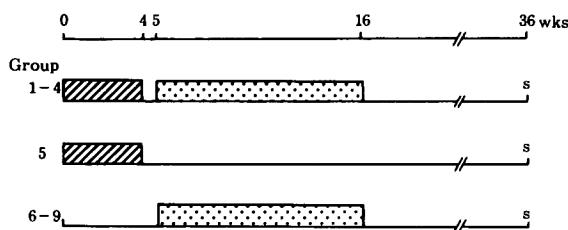


Fig. 2. Experimental design for examining the effects of intravesical instillation of antitumor agents on bladder carcinogenesis in rats. : 0.05% BBN in drinking water; : intravesical instillation, once a week for 12 weeks of ADM (1 mg or 0.5 mg/ml), MMC (0.5 mg/ml) or saline; S: sacrifice.

PN 過形成と乳頭腫の発生率および単位基底膜あたりの発生個数は、BBN 投与群において、CDDP 膀胱群（第2群）で生食膀胱のみの対照群（第4群）に比し抑制傾向がみられ、特に PN 過形成では有意差が認められた。また、PN 過形成において、BLM 膀胱群の発生率も抑制傾向がみられたが、有意差はなかった。ビスパニール膀胱群では特に第4群との間に差を認めなかった。なお、第1群で1匹（4.8%）、第5群で4匹（16.7%）に癌を認めた。第6群から第9群においては PN 過形成、乳頭腫、癌はまったく認められなかった。このように、① BLM, CDDP, OK432

の膀胱は、BBN でイニシエートされた膀胱における腫瘍発生を促進しなかった。② CDDP はむしろ腫瘍発生を抑制する傾向を示した。

臨床的に膀胱腫瘍に対して膀胱療法を行う場合は、2種類以上の薬剤を併用する場合も少なくない⁸⁻¹³⁾。そこで、併用効果に関する実験も試みてみた。BBN（0.05%）をイニシエーターとして用い、これまでの実験と同様の方法で、MMC と CA の併用による膀胱効果をみた。

結果は Table 3 のごとくである。単純過形成は BBN 投与群で全群に100%認められた。BBN 非投与

Table 1. Findings in urinary bladders at 36 weeks (ADM, MMC)

Group	Treatment	No. of Rats	PN hyperplasia		Papilloma		Cancer
			Incidence(%)	No./10cm BM*	Incidence(%)	No./10cm BM	Incidence(%)
1	BBN+ADM (1 mg/ml)	23	23 (100) ^a	14.8±7.9 ^{a,b}	22 (95.7) ^b	3.9±2.8 ^{bl}	14 (60.9) ^c
2	BBN+ADM (0.5 mg/ml)	24	24 (100) ^d	11.4±5.5 ^e	20 (83.3) ^f	2.0±1.6 ^g	10 (41.7) ^d
3	BBN+MMC (0.5 mg/ml)	27	27 (100) ^h	7.0±4.4 ⁱ	22 (81.5) ^j	2.0±1.5 ^h	13 (48.2) ^h
4	BBN+saline	23	18 (78.3)	2.5±2.3	8 (34.8)	0.9±1.4	3 (13.0)
5	BBN+(-)	29	18 (62.1)	3.7±4.4	14 (48.3)	0.8±1.3	1 (3.5)
6	(-)+ADM (1 mg/ml)	14	7 (50.0)	1.6±1.7	4 (28.6)	0.5±1.0	0 —
7	(-)+ADM (0.5 mg/ml)	16	0 —	0	0 —	0	0 —
8	(-)+MMC (0.5 mg/ml)	14	0 —	0	0 —	0	0 —
9	(-)+saline	12	0 —	0	0 —	0	0 —

* BM, basement membrane

* Means ±SD

Values for the following groups were significantly different: groups 1 and 4, ^aP < 0.05, ^bP < 0.001^cP < 0.005; groups 2 and 4, ^dP < 0.05, ^eP < 0.001, ^fP < 0.005, ^gP < 0.01; groups 3 and 4, ^hP < 0.05,ⁱP < 0.001, ^jP < 0.005, ^kP < 0.01; groups 1 and 2, ^lP < 0.05.

Table 2. Findings in urinary bladders at 36 weeks (BLM, CDDP, OK432)

Group	Treatment	No. of Rats	PN Hyperplasia		Papilloma		Cancer	
			Incidence(%)	No./10cm.BM*	Incidence(%)	No./10cm.BM	Incidence(%)	No./10cm.BM
1	BBN+BLM	21	8 (38.1)	0.71±1.39*	7 (33.3)	0.33±0.52	1 (4.8)	0.04±0.16
2	BBN+CDDP	21	5 (23.8) ^a	0.37±0.76	2 (9.5)	0.06±0.18	0 —	0
3	BBN+OK432	14	10 (71.4)	0.97±0.93	4 (28.6)	0.22±0.39	0 —	0
4	BBN+saline	20	11 (55.0)	0.71±0.85	5 (25.0)	0.18±0.34	0 —	0
5	BBN+(-)	24	17 (70.8)	0.79±0.70	6 (25.0)	0.39±0.82	4 (16.7)	0.14±0.33
6	(-)+BLM	23	0 —	0	0 —	0	0 —	0
7	(-)+CDDP	18	0 —	0	0 —	0	0 —	0
8	(-)+OK432	24	0 —	0	0 —	0	0 —	0
9	(-)+saline	14	0 —	0	0 —	0	0 —	0

* BM, basement membrane.

* Means ±SD.

*Values for the following groups were significantly different: groups 2 and 4, P < 0.05.

Table 3. Findings in urinary bladders at 36 weeks (CA, MMC, CA+MMC)

Group	Treatment	No. of Rats	PN hyperplasia		Papilloma		Cancer	
			Incidence(%)	No./10cm.BM*	Incidence(%)	No./10cm BM	Incidence(%)	No./10cm BM
1	BBN+CA	17	11 (64.7)	1.47±1.47 ^{a,b}	4 (23.5)	0.21±0.39	0 —	0
2	BBN+MMC	22	16 (72.7) ^b	2.62±4.84 ^b	9 (40.9)	0.56±0.83	6 (27.3) ^b	0.38±0.82 ^b
3	BBN+CA+MMC	20	20 (100) ^{c,e}	2.78±1.97 ^d	7 (35)	0.49±0.79	3 (15)	0.15±0.36
4	BBN+2.1%NaCl	21	8 (38.1)	0.67±1.17	6 (28.6)	0.35±0.63	0 —	0
5	BBN+(-)	25	13 (52)	0.85±1.02	6 (24)	0.32±0.60	0 —	0
6	(-)+CA	17	0 —	0	0 —	0	0 —	0
7	(-)+MMC	17	4 (23.5)	0.35±0.80	0 —	0	0 —	0
8	(-)+CA+MMC	19	3 (15.8)	0.47±1.28	1 (5.3)	0.06±0.24	0 —	0
9	(-)+2.1%NaCl	17	0 —	0	0 —	0	0 —	0

* BM, basement membrane

* Means ±SD

Values for the following groups were significantly different: groups 1 and 4, ^aP < 0.05; groups 2 and 4,^bP < 0.05; groups 3 and 4, ^cP < 0.01, ^dP < 0.001; groups 2 and 3, ^eP < 0.05.

群においても、MMC 使用群（第7、8群）で大部分のラットに単純過形成が認められた。PN 過形成

は、対照群である第4群で発生率が38.1%であったのに対し、第2、3群でそれぞれ72.7%、100%と有意

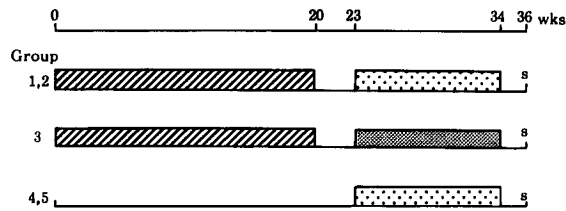


Fig. 3. Experimental design for examining the effects of intravesical instillation of antitumor agents on bladder cancer in rats. ▨: 0.025% BBN in drinking water; ▩: intravesical instillation, once a week for 12 weeks of CDDP (0.5 mg/ml) or MMC (0.5 mg/ml); ▤: intravesical instillation, once a week for 12 weeks of saline; S: sacrifice.

Table 4. Findings in urinary bladders at 36 weeks (CDDP, MMC)

Group	Treatment	No. of Rats	PN hyperplasia	Papilloma	Cancer
			Incidence(%)	Incidence(%)	Incidence(%)
1	BBN+CDDP	19	19 (100)	19 (100)	19 (100)
2	BBN+MMC	21	21 (100)	21 (100)	21 (100)
3	BBN+saline	17	17 (100)	17 (100)	17 (100)
4	(-)→CDDP	16	4 (25)	0	0
5	(-)→MMC	18	5 (28)	0	0

Table 5. Histopathological depth of invasion in urinary bladders at 36 weeks (CDDP, MMC)

Group	Treatment	No. of Rats	pTa	pT ₁	pT ₂	pT ₃
			Incidence(%)	Incidence(%)	Incidence(%)	Incidence(%)
1	BBN+CDDP	19	3 (16)	14 (74)	1 (5)	1 (5)
2	BBN+MMC	21	7 (33)	14 (67)	0	0
3	BBN+saline	17	2 (12)	13 (76)	1 (6)	1 (6)

な上昇を認めた。その発生個数でも同様に有意に差を認めた。また、第1群でも発生個数で対照群と比較して有意な上昇を認めたが、発生率では有意差を認めなかった。乳頭腫は BBN 投与群で全群に認めたが (23.5~40.9%) 有意差はなかった。また、第8群に1匹のみ乳頭腫を認めた。癌の発生は第2群と第3群に認められ、対照群に比し、第2群でその発生率ならびに発生個数ともに有意差を認めた。

以上の結果は、つぎのようにまとめられる。① CA は BBN でイニシエートされたラット膀胱における腫瘍発生に対して何ら影響を及ぼさなかった。② MMC は BBN でイニシエートされたラット膀胱における癌の発生を促進することが再確認された。③ CA が MMC の癌発生促進を抑制する可能性が示唆された。

最後に行った実験は、BBN を長期間投与し、発生

した膀胱癌に対する薬剤の膀胱効果をみた。Fig. 3 に示すごとく、0.025% BBN 含有飲料水を20週間投与した後、CDDP、MMC を週1回12週間にわたって膀胱注し、さらに2週間の無処置期間をおいた後、実験開始36週間で動物を屠殺し、膀胱粘膜病変を検索してみた。

その結果を Table 4 に示す。PN 過形成の発生は全群に認められ、BBN 投与群では、CDDP 膀胱注群 (第1群)、MMC 膀胱注群 (第2群) および生食膀胱注群 (第3群、対照群) ですべて100%であり、第4群25%、第5群28%と、BBN 非投与群にも認められた。乳頭腫、癌は第1群から第3群で100%認められたが、第4、5群には認められなかった。BBN 投与群における癌の組織学的深達度を比較検討してみると (Table 5)、pT₂、pT₃ まで達したものは第1群と第3群で各々1匹ずつ認めたのみで他はすべて pTa、pT₁ で

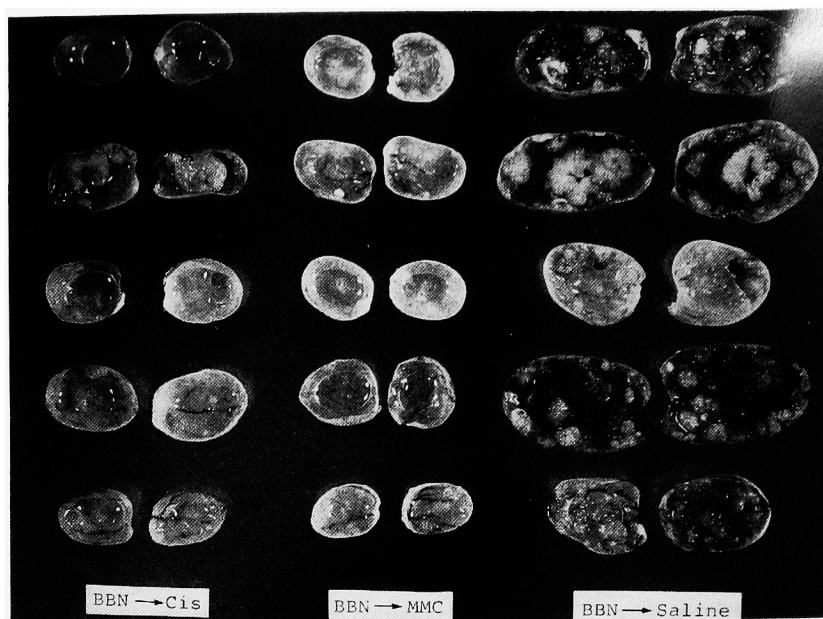


Fig. 4. Macroscopic findings in urinary bladders at 36 weeks (CDDP, MMC).

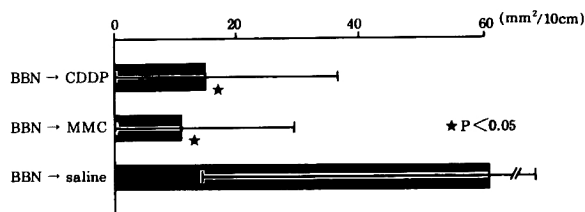


Fig. 5. Tumor areas in urinary bladders at 36 weeks (CDDP, MMC).

あった。MMC 注入群でやや pTa の割合が多いが、有意差はなかった。しかし、肉眼所見では BBN 投与群の中で、生食膀胱群（対照群）が他の 2 群に比し、腫瘍のサイズが著しく大きく、CDDP、MMC 膀胱群では非常に小さかった（Fig. 4）。そこで病理組織標本上での腫瘍面積を比較し、肉眼所見を具体的な数字として表現した（Fig. 5）。第 3 群では 60.7 mm²/基底膜 10 cm であり、第 1 群（15.2 mm²/基底膜 10 cm）、第 2 群（11.3 mm²/基底膜 10 cm）に比し著しく高値を示した。

この実験結果をまとめると、以下のようになる。① BBN 長期投与後の CDDP および MMC の膀胱注は、ラット膀胱癌の増大を抑制する効果を示した。②しかし、それらは癌の組織学的浸透度には影響を与えなかった。③ CDDP および MMC の単独膀胱注により、膀胱に対する発癌性が示唆された。

考 察

表在性膀胱腫瘍の治療は手術療法としては TUR-Bt が現在最も多くの施設で施行されており、手技も比較的簡単であり、有効な治療手段と考えられている。しかし、術後再発する場合も少なくないため、再発予防の意味で膀胱療法がさかんに行われている^{2-4,7,9)}。また、TUR-Bt を行うことなく、最初から治療目的で膀胱療法を行う場合も多く、臨床的には有効とする報告が多い^{1,3,5,6,8,10-13)}。膀胱療法に用いられた薬剤は、thiotepa が最初であり¹⁸⁾、その後、ADM、MMC、BLM、CDDP、OK432、BCG などの各種薬剤が用いられるようになり、さらにこれら薬剤を 2 者ないし 3 者併用で使用するにより、治療効果をさらに増強すべく種々の組み合わせも考案されている⁸⁻¹²⁾。

最初の実験では、ラット膀胱発癌モデルを用いて ADM、MMC の膀胱実験を行い、両者が共に膀胱癌の発生を増強させるという期待に相反す¹⁾。果が得ら

れた。ADM, MMC は臨床的には膀胱療法剤として広く使われており、有効であるとする報告も多い¹⁻⁴⁾。そこで、他の化学療法剤でも同様のことが起こり得るのかどうかを確認するために、つぎの実験では、ADM, MMC のかわりに BLM, CDDP, OK432 を用いた。その結果、CDDP にインヒビション作用があることが示唆され、また、BLM, OK 432 に関しては、インヒビション作用もプロモーション作用も認められなかった。

臨床的に、CA 単独ではほとんど効果はないが、MMC と併用することにより MMC 単独の場合より膀胱注の効果が大きく、また、MMC の使用量を減少し、膀胱刺激症状を軽減させつつ、同等ないしそれ以上の効果があるとの報告が多い^{8,10-12)}。そこで、3 番目の実験では、MMC と CA の併用効果をみた。今回の実験結果は、MMC の膀胱注は膀胱発癌をプロモートするという第 1 番目の実験結果を再確認し、さらに、CA の併用はその作用を抑制させることが示された。また、CA 単独膀胱注ではプロモーション作用を認めないことから、CA は膀胱腫瘍の再発を促進せず、他剤との併用で用いる場合に十分有効な手段となり得る可能性があることが示唆された。

そこで、つぎの段階として、実際に完成した癌、すなわち、臨床症状を出す顕在癌に対しては臨床面との矛盾が生ずるかどうかを検討してみた。使用した薬剤は、MMC と CDDP であり、この実験結果では、両者共に癌を縮小せしめる効果のあることがわかった。しかし、一方では、MMC, CDDP の単独膀胱注で全体の 4 分の 1 程度に PN 過形成が発生しており、MMC と共に、CDDP の膀胱注は、ADM と同様、それ単独の長期使用で癌を発生させる可能性のあることがわかった。結局、これまでの実験結果の示唆することは、再発予防としての膀胱療法には、細心の注意が必要であろうということである。臨床的に再発予防目的で膀胱注を行い、再発した場合の腫瘍細胞の異型度が上昇することがしばしば経験される。この事実が先に述べた実験結果を支持する 1 つの根拠となるのではないだろうか。

以上、表在性膀胱腫瘍に対する膀胱療法について臨床面との比較検討を行ってきたが、完成した腫瘍に関するかぎりは、臨床的にも、実験的にも、抗癌剤膀胱療法は、各種薬剤併用療法も含めて有効であると考ええるが、再発予防目的での膀胱療法は安易に施行すべきものではなく、TUR-Bt での残存腫瘍に対する治療目的として一定の期間を決めて使用するなど、長期間の膀胱注は避けるべきではないかと考える。

結 語

- 1) MMC や CDDP の膀胱注は完成されたラット膀胱癌に対して治療効果を発揮した。
- 2) しかし、ADM や MMC は前癌変化からの膀胱癌の発生の顕性化を促進した。
- 3) 従って、これら薬剤の臨床使用には細心の注意と長期にわたる経過観察が必要と考える。

文 献

- 1) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法—その 1、主として臨床成績の検討。日泌尿会誌 68：934-944, 1977
- 2) 安室朝三：抗癌剤膀胱内注入療法の基礎的、臨床的研究。泌尿紀要 29：777-790, 1983
- 3) 森山正敏, 窪田吉信, 三浦 猛, 執印太郎, 野口純男：表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績。泌尿紀要 29：351-355, 1983
- 4) Llopi B, Gallego J, Mompo JA, Boronat F and Jimenez JF：Thiotepa versus adriamycin versus cis-platinum in the intravesical prophylaxis of superficial bladder tumors. Eur Urol 11：73-78, 1985
- 5) Bracken RB, Johnson DE, Rodrinquez L, Samuels ML and Ayala A：Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesical bleomycin. Urology 9：161-163, 1977
- 6) deKernion JB, Huang MY, Lindner A, Smith RB and Kaufman JJ：The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol 133：598-601, 1985
- 7) Fujita K：The role of adjunctive immunotherapy in superficial bladder cancer. Cancer 59：2027-2030, 1987
- 8) 加藤廣海, はか：膀胱腫瘍に対する MMC および Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法。泌尿紀要 24：595-608, 1978
- 9) 加野資典, はか：Cytosine Arabinoside と Mitomycin C 併用膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果。西日泌尿 42：19-28, 1980
- 10) 佐藤 仁, 黛 卓爾, 鈴木孝憲, 小屋 淳, 古作望, 熊坂文成, 志田圭三：膀胱腫瘍に対する Mitomycin C および Cycloide (Cytosine Arabinoside) の膀胱内併用注入療法。癌と化学療法 7：1250-1255, 1980
- 11) 福井 巖, 関根英明, 山田拓己, 木原和徳：表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Adriamycin の連続膀胱内注入療法 (予報)。泌尿紀要 31：623-626, 1985
- 12) 浅野義智雄, 三方律治, 鈴木 徹, 塩谷 尚：膀胱腫瘍に対する抗癌剤マイトマイシンCおよびキロサイドの膀胱内注入療法。臨牀と研究 52：

- 2488-2491, 1975
- 13) Hu KN, Kim A, Khan AS, Soroff H and Gonder M: Combined Thiotepa and mitomycin C instillation therapy for low-grade superficial bladder tumor. *Cancer* 55: 1654-1658, 1985
- 14) Soloway MS: Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. *Cancer Res* 37: 2918-2929, 1977
- 15) Soloway MS, Nissenkorn I, McCallum LW and Murphy WM: Single and sequential combination intravesical chemotherapy of murine bladder cancer. *Urology* 14: 169-175, 1982
- 16) Ohtani M, Fukushima S, Ito N, Koiso K and Niiijima T: Effects of intravesical instillation of antitumor drugs on the induction of preneoplastic bladder lesions in rats. *Cancer Chem Pharm* 11: 64-66, 1983
- 17) Fukushima S, Murasaki G, Hirose M, Nakanishi K, Hasegawa R and Ito N: Histopathological analysis of preneoplastic changes during N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats. *Acta Pathol Jpn* 32: 243-250, 1982
- 18) Jones HC and Swinnery J: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* 2: 615-618, 1961

(1988年4月6日受付)